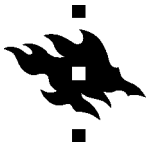


**AAVEKIPU KOIRILLA JA KISSOILLA
RAAJA-AMPUTAATIOLEIKKAUSTEN JÄLKEEN
– kirjallisuuskatsaus**

Laura Helenius
Lisensiaatin tutkielma
Helsingin yliopisto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Farmakologia ja toksikologia sekä Pieneläinten sairaudet
2010



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author Laura Helenius			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Aavekipu koirilla ja kissoilla raaja-amputaatioleikkausten jälkeen -kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine - Läroämne – Subject Farmakologia ja toksikologia sekä Pieneläinten sairaudet			
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum – Month and year 27.4.2010	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 42
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Ihmisillä amputaatioleikkausten jälkeinen aavekipu on hyvin yleistä ja se heikentää merkittävästi elämän laatua. Koirille ja kissoille tehdään runsaasti raaja-amputaatioita ympäri maailman useimmiten trauman tai luukasvaimen vuoksi. Kuitenkaan aavekivun esiintyvyydestä koirilla ja kissoilla ei tiedetä mitään.</p> <p>Kroonisen kivun synnyssä on mukana nosiseptiivisten hermoratojen kipua vahvistavien järjestelmien voimistuminen tai kipua hillitsevien järjestelmien vaimeneminen. Selkäytimen takasarvessa sijaitsevat NMDA-reseptorit ovat keskeisessä asemassa keskushermoston herkimistymisessä ja kroonisen kivun kehitymisessä.</p> <p>Aavekivulla tarkoitetaan kivun tunnetta amputoidussa ruumiinosassa. Aavekipu alkaa ihmisillä useimmiten heti ensimmäisellä viikolla amputaation jälkeen. Osalla potilaista aavekivun intensiteetti laskee ajan kanssa ja jopa häviää kokonaan, kun taas osalla aavekipu voi jopa pahentua ajan myötä. Suurin osa amputoiduista kokee kärsivänsä kivusta kohtalaisesti tai enemmän. Amputoidut kokevat yleisesti myös kivuttomia aavetuntemuksia, tynkäkipua ja teleskooppi-ilmiön amputoidussa raajassaan.</p> <p>Aavekipu on neuropaattista kipua, jonka syntymekanismi on edelleen osittain tuntematon, mutta siinä tiedetään olevan mukana sekä keskus- että ääreishermoston mekanismeja. Aavekivusta kärsivillä amputoiduilla potilailla on tapahtunut muutoksia kipua välittävissä ääreishermoissa, selkäytimen takasarvessa, talamuksessa ja aivokuorella. Myös autonomisen hermoston aktiivisuudella ja psykologisilla tekijöillä on yhteys aavekivun kokemiseen. Aavekivun mekanisme selittämään on kehitetty erilaisia teorioita kuten kipumuistiteoria.</p> <p>Aavekivulle altistavia riskitekijöitä on yritetty selvittää useissa tutkimuksissa kuitenkin melko huonoin tuloksin. Aavekipu on ihmisillä erittäin vaikeasti ehkäistävissä eikä tehokasta hoitokeinoa ole löydetty. Aavekipua hoidetaan ihmisillä yleisesti samoilla lääkeaineilla kuin muitakin neuropaattisia kiputiloja, vaikka näitä ei ole todettu tutkimuksissa tehokkaiksi aavekivun hoitoon.</p> <p>Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on koota tämän hetkinen tutkimustieto aavekivun esiintyvyydestä, syntymekanismeista, riskitekijöistä ja hoitomenetelmistä ihmisillä, jotta voimme soveltaa tätä tietoa koiriin ja kissoihin tutkimusten vielä puuttuessa eläinten aavekivusta.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords aavekipu, amputaatio, aavetuntemus, tynkäkipu			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktör och ledare – Director and Supervisor(s) Marja Raekallio (johtaja, ohjaaja), Outi Laitinen-Vapaavuori (ohjaaja)			

SISÄLLYSLUETTELO

1 KÄYTETYT LYHENTEET JA TERMIT	3
2 JOHDANTO	5
3 KIVUN FYSIOLOGIAA.....	6
3.1 Akuutti kipu	6
3.2 Nosiseporit.....	6
3.3 Krooninen kipu	7
3.4 Kipuviestin välittyminen	7
3.5 Kivun muuntelu	8
3.5.1 Laskevat hermoradat.....	8
3.5.2 Porttikontrolliteoria	9
4 AAVEKIPU	10
4.1 Yleisyys ihmisillä.....	10
4.2 Aavekivun kuvailu ja paikallistuminen.....	10
4.3 Aavekipukohtaukset.....	12
4.4 Aavekipu eläimillä	12
4.5 Tynkäkipu.....	13
4.6 Aavetuntemus	14
4.7 Kiputilat muualla kehossa	15
5 AAVEKIVUN MEKANISMI.....	16
5.1 Neuropaattinen kipu eli hermovauriokipu.....	16
5.2 Perifeeriset mekanismit	16
5.2.1 Tyngän neuroomat ja takajuosteen gangliot	16
5.3 Sentraaliset mekanismit.....	17
5.3.1 Proprioseptiivinen muisti	17
5.3.2 Kipumuistiteoria	18
5.3.3 Autonominen hermosto.....	18
5.3.4 Selkäydin.....	19
5.3.5 Somatosensorisen aivokuoren reorganisaatio	19
5.3.6 Talamus	21
5.3.7 Teleskooppi-ilmiö.....	21

6 RISKITEKIJÄT	22
6.1 Amputaatiota edeltävä kipu	22
6.2 Amputaatiokohta.....	22
6.3 Amputaatioon johtaneet syyt	23
6.4 Muita tutkittuja riskitekijöitä	23
7 AMPUTAATIO	24
8 HOITOMENETELMÄT.....	25
8.1 Ketamiini	25
8.2 Memantiini.....	26
8.3 Gabapentiini.....	27
8.4 Trisykliset antidepressantit	27
8.5 Opioidit.....	27
8.6 Kalsitoniini	28
8.7 Epiduraalianalgesia	29
8.8 Paikallispuudutus jatkuvana infuusiona	30
8.9 Transkutaaninen hermostimulaatio TNS.....	31
8.10 Kirurginen hoito.....	31
9 POHDINTA	32
10 KIRJALLISUUSLUETTELO	34

1 KÄYTETYT LYHENTEET JA TERMIT

Afferentti hermo keskushermostoon informaatiota tuova hermosyy

Aktiopotentiaali pitkin hermosolun aksonin tai lihassolun solukalvoa etenevä informaatiota siirtävä jännitteen muutos

Allodynia tila, jossa normaalisti kipua aiheuttamattomat ärsykkeet aiheuttavat kipua

Efferentti hermo keskushermostosta informaatiota vievä hermosyy

Hyperalgesia herkistynyt kivuntunto, normaalisti ei-kivuliaat ärsykkeet aistitaan kivuliaina

Mekanoseptori kudoksen mekaaniseen ärsytykseen reagoiva aistinreseptori

Neurooma amputaation jälkeen, katkaistun hermon päähän kehittyvä pullistuma

Neurotransmitteri hermosolun synapsirakoon erittämä aine, joka vaikuttaa toisen hermosolun (tai lihassolun) impulssitoimintaan

NMDA-reseptori N-metyyli-D-aspartaatti-reseptori, NMDA on glutamaattia muistuttava keskushermoston välittäjäaine

Nosiseptori kipureseptori

Proprioseptiivinen asento- ja liikeaistiin liittyvä

Reseptiivinen alue vastaavuusalue, tietyn ruumiinosan edustusalue aivokuorella tai selkäytimessä

Reorganisaatio keskushermoston plastisuus, reseptiivisten alueiden laajuuden ja muodon muutokset

Somatosensorinen aivokuori isoaivojen päälakilohkon etuosassa oleva aivokuorialue, johon tulee (kultakin kehonalueelta omaan aivokuoren kohtaan) välitön tieto ihon, lihasten ja nivelten aistireseptorien toiminnasta

Somatotooppinen kartta elimistön osien aivoedustukseen liittyvä elimistön lihasten ja liikkeiden paikallisesti tarkkaa järjestystä aivojen liikealueella kuvaava kartta tai ihon alueiden tuntoaistin edustuksen järjestystä somatosensorisella aivokuorialueella kuvaava kartta

Synapsi hermosolujen välinen impulsseja välittävä liitos

Transduktio aistireseptoriin vaikuttavan energian muuntuminen reseptorin kalvojännitteen muutoksiksi ja edelleen hermosyiden aktiopotentiaaleiksi

2 JOHDANTO

Ranskalainen sotaväen kirurgi Ambroise Paré huomasi jo vuonna 1551, että potilaat saattavat valittaa kovista kivuista puuttuvassa jalassaan vielä pitkään amputaation jälkeen (Keil 1990). Aavekipu eli kivun tunteminen amputoidussa ruumiinosassa amputaation jälkeen on ollut vilkkaan tutkimuksen kohteena jo vuosikausia ja sitä on yritetty selittää lukuisin eri teorioin, mutta edelleen siihen johtavat tekijät ovat osittain hämärän peitossa. Aavekipua pidettiin pitkään ainoastaan potilaiden mielenterveysongelmana, kun menetelmiä sen tutkimiseksi ei ollut vielä kehitetty (Sherman 1983).

Nykyaikaisilla tutkimusmenetelmillä kuten aivojen toiminnallisella magneettikuvauksella ja aivosähkökäyrällä on aavekivun seurauksena tapahtuneita muutoksia aivoissa pystytty selvittämään (Montoya 1998, Flor 2006). Aavekipua on tutkittu ihmisillä lisäksi muun muassa kyselytutkimuksin, farmakologisin tutkimuksin, amputaatiotynkien lämpötiloja mittaamalla sekä antamalla erilaisia ärsykejä eri puolille vartaloa ja seuraamalla niiden vaikutusta aavekipuun (Knecht 1996, Birbaumer 1997, Angrilli 2000). Koe-eläintutkimuksin on selvitetty myös tarkempia aavekipuun liittyviä solu- ja molekyyli-tason mekanismeja muun muassa immunologisia menetelmiä käyttäen (Devor 1993).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on koota yhteen nykytietämys edelleen patofysiologialtaan ja etiologialtaan osittain tuntemattoman aavekivun esiintyvyydestä, syntymekanismeista, riskitekijöistä ja hoitomenetelmistä ihmisillä, jotta voimme soveltaa tätä tietoa koiriin ja kissoihin tutkimusten vielä puuttuessa eläinten aavekivusta. Katsauksen tarkoituksena on myös selvittää amputaation jälkeisen elämän laatua ihmisillä, jotta eläinlääkäreillä olisi jotain taustatietoa apuna arvioidessaan koirien ja kissojen raaja-amputaatioiden jälkeistä elämänlaatua ja suositellessaan eettisesti parasta hoitotapaa kullekin eläimelle. Kirjallisuuskatsauksesta voi olla myös apua kehitettäessä menetelmiä eläinten aavekivun tutkimiseksi.

3 KIVUN FYSIOLOGIAA

3.1 Akuutti kipu

Akuutin kivun tarkoitus on suojella ihmistä tai eläintä uhkaavalta kudosaauriolta. Akuutti kipu saa aikaan suojaheijasteen, jolloin kivulle altistunut ruumiinosa vedetään pois kipua aiheuttavasta kohteesta. Kudosaurion alueella ja sen ympärillä kivuntunto herkistyy (hyperalgesia), mikä on seurausta keskushermoston neuronien herkistymisestä ja paikallisista tulehduksen välittäjäaineista. Hyperalgesian seurauksena vaurioitunut alue jätetään lepoon, mikä edesauttaa vaurion paranemista (Woolf 1999, Kalso 2002, Purves 2008). Akuutti kipu stimuloi voimakkaasti hengitystä, nostaa sydämen sykettä ja verenpainetta, vähentää virtsaneritystä ja nostaa ruumiinlämpöä. Vaikutukset selittyvät autonomisen sympaattisen hermoston aktivoitumisella (Kalso 2002).

3.2 Nosiseporit

Ääreishermostosta keskushermostoon kipuimpulssia vievät neuronit eli primaarit afferentit nosiseporit jaetaan nopeisiin myeliinitupellisiin A-syihin ja hitaisiin myeliinitupettomiin C-syihin. A-syyt jaetaan edelleen $A\alpha$ -, $A\beta$ - ja $A\delta$ -syihin, joista $A\alpha$ - ja $A\beta$ -syyt ärsyyntyvät heikostakin stimulaatiosta ja toimivat tuntoaistinreseptoreina. Kun ärsykkeen voimakkuus kasvaa tarpeeksi suureksi stimuloituvat $A\delta$ -syyt, joka tunnetaan terävänä, lyhytaikaisena kipuna. Jos ärsykkeen voimakkuus kasvaa edelleen, ärsyyntyvät myös hitaammat C-syyt, jolloin tunnetaan pidempiaikaista ja tylpempää kipua. Ihon nosiseporit ovat siis pääasiassa $A\delta$ -sytä, jotka vastaavat mekaanisiin ja termalisiin ärsykkeisiin ja C-sytä, jotka vastaavat lisäksi kemiallisiin ärsykkeisiin. Nosiseporeiden soluruumiit sijaitsevat selkäytimen takajuuriganglioissa, joista lähtevät aksonit päättyvät elimistön ääreisosissa vapaisiin sensorisiin hermopäätteisiin (Purves 2008).

3.3 Krooninen kipu

Krooninen kipu voidaan määritellä kivuksi, joka kestää pidempään kuin mitä kudoksen odotettu paranemisaika on. Kroonisella kivulla ei ole elimistöä suojelevaa tarkoitusta, kuten akuutilla kivulla. Kivun kroonistumisessa on mukana nosiseptiivisten hermoratojen kipua vahvistavien järjestelmien voimistuminen tai kipua hillitsevien järjestelmien heikkeneminen sekä ihmisillä usein myös psykososiaaliset tekijät. Myös kudოსvaurion epätäydellinen parantuminen voi johtaa krooniseen kipuun tulehduksen välittäjäaineiden vapautuessa jatkuvasti (Kalso 2002).

Kivun kroonistumisessa keskeisimpänä mekanismina pidetään selkäytimen takasarvessa sijaitsevien N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptorien yliherkistymistä. Yliherkistymisen seurauksena eksitatoriset synapsit ja hermoimpulssien johtuminen kipuradoissa vahvistuvat, vaikka saapuvan ärsykkeen voimakkuus ei muutu (Salter 2005). Voimakas selkäytimen tuleva ärsyketulva voi vaimentaa selkäytimen kipua estäviä mekanismeja. Herkistynyt solu voi esimerkiksi soluun virtaavan kalsiumin seurauksena tuhoutua. Varsinkin selkäytimen takasarvessa olevat kipua estävät välineuronit ovat herkkiä tuhoutumaan (Kalso 2002). Keskushermoston herkistymisen taustalla olevien solu- ja molekyyli-tason mekanismien selvittäminen on olennaista kehitettäessä uusia kroonisen kivun hoitomuotoja. Myös keskushermoston gliasoluilla epäillä olevan osuutta kroonisen kivun kehittämisessä (Salter 2005).

3.4 Kipuviestin välittyminen

Kivun aistimisen ensimmäisessä vaiheessa eli transduktiossa kipuärsyke saa aikaan kipureseptorin solukalvon jännitemuutoksen, mikä johtaa kipua välittävän hermosyyn aktiopotentiaaliin. Transmissiossa kipuviesti välittyy primaareita afferentteja nosiseptoreita pitkin transduktiokohdasta selkäytimen takasarveen. Takasarvessa nosiseptoreiden soluruumiit ovat järjestäytyneet eri laminoihin (Rexedin laminat), joiden mukaan määräytyvät niiden herkkyydet ärsykeille. Kivun aistimiselle merkittävillä laminoilla 1, 2 ja 5 päättyy suurimmaksi osaksi pelkästään nosiseptiivisten ärsykkeiden eksitoimia eli korkean kynnsarvon neuroneita. C-syyt päättyvät pääasiassa laminoihin 1 ja 2 ja A δ -syyt päättyvät laminoihin 1 ja 5. Lamina 1:ssä on myös ei-

nosiseptiivisiä ärsykeitä vastaanottavia soluja eli matalan kynnysarvon mekanoreseptoreita (Woolf 1992, Kalso 2002). Takasarvessa primaari afferentti nosiseptori synapsoi kipuradan seuraavan neuronin kanssa, mikä voi olla eksitatorinen tai inhibitorinen välineuroni tai projektioneuroni. Eksitatorinen välineuroni siirtää kipuviestin muille välineuroneille, motorisille hermoille tai projektioneuroneille. Inhibitorinen välineuroni osallistuu kivun muunteluun vaimentamalla kipuviestiä. Projektioneuroni siirtää kipuviestin selkäydintä pitkin talamukseen ja aivorunkoon. Lähestyessään talamusta spinotalaaminen rata eriytyy mediaaliseen ja lateraaliseen haaraan. Lateraalinen haara johtaa pääasiassa talamuksen ventrobasaaliseen tumakkeeseen, johon tulee suurin osa projektioista laminoista 1 ja 5 sekä takajuostetumakkeesta. Talamuksen tumakkeista on taas runsaasti yhteyksiä eri puolille aivokuorta. Toinen kivun välittymisessä tärkeä rata on selkäytimen ja aivorungon formatio reticulariksen välinen spinoretikulaarinen rata. Aivoihin päästessään kipu aistitaan ja tätä vaihetta kutsutaan perseptioksi (Soinila 2001, Kalso 2002).

3.5 Kivun muuntelu

Kipua muunnellaan ensimmäisen kerran selkäytimen takasarvessa sen matkalla ääreishermostosta keskushermostoon (Kalso 2002).

3.5.1 Laskevat hermoradat

Aikaisemmin aivorungosta selkäytimeen laskevia hermoratoja pidettiin ainoastaan kipua estävänä mekanismina, mutta nykytietämyksen mukaan laskevat hermoradat eivät ainoastaan estä kipuimpulssien kulkua selkäytimen takasarvesta ylempiin keskushermoston osiin, vaan säätelevät kipua vähentämällä sekä lisäämällä selkäytimen takasarven neuronien aktiivisuutta. Laskevien hermoratojen kipua muunteleva vaikutus voi kohdistua selkäytimen takasarvessa primaarien afferenttien nosiseptoreiden synapseihin, eksitatorisiin tai inhibitorisiin välineuroneihin, projektioneuroneihin tai muiden laskevien hermojen synapseihin. Vaikutukset välittyvät erilaisten neurotransmittereiden (serotoniini, dopamiini, histamiini, asetyylikoliini, noradrenaliini) ja endogeenisten opioidien välityksellä (Purves 2008).

3.4.1 Porttikontrolliteoria

Porttikontrolliteorian mukaan kipua aiheuttamattomat ärsykkeet aktivoivat paksuja ei-nosiseptiivisiä myeliinitupellisia hermosäikeitä ja estävät selkäytimessä ohuiden myeliinitupettomien C-syiden välittämää kipua. Altistuttaessa kivuliaalle ärsykkeelle selkäytimen inhibitoriset välineuronit estävät kipuimpulssin siirtymistä projektioneuronille, jonka tehtävä on viedä kipuviesti selkäytimestä aivoihin. Primaari afferentti nosiseptori taas stimuloi projektioneuronia ja inhiboi inhibitorista välineuronia. Tämä johtaa projektioneuronin aktiopotentiaaliin ja kipuviestin siirtymiseen aivoihin. Kun altistumme ei-kivuliaalle ärsykkeelle, ei-nosiseptiivinen hermosyy stimuloi projektio- ja inhibitorista välineuronia. Pelkkä ei-nosiseptiivisen hermosyyn vaikutus siis kumoaa oman vaikutuksensa projektioneuroniin eikä kipuaistimusta synny. Kun taas ärsyke johtaa samanaikaisesti nosiseptorin ja ei-nosiseptorin aktivaatioon, projektioneuronin aktivaatio riippuu näiden kahden hermosyyn impulssien tasapainosta (Melzack 1983, Soinila 2001). Tähän perustuu muun muassa akupunktion ja transkutaanisen hermostimulaation (TNS) kipua lievittävä vaikutus (Kalso 2002).

4 AAVEKIPU

Aavekivulla tarkoitetaan kivun tunnetta amputoidussa ruumiinosassa. Aavekivun etiologia ja patofysiologia on vielä osin tuntematon, mutta sen synnyssä tiedetään olevan mukana sekä ääreis- ja keskushermoston mekanismeja että psykologisia mekanismeja. Kuitenkaan mikään teorioista ei yksin selitä aavekivun ominaisuuksia (Manchikanti 2004). Aavekipu on usein myös yhteydessä muihin kiputiloihin kehossa (Ehde 2000).

4.1 Yleisyys ihmisillä

Aavekivun yleisyys amputoiduilla vaihtelee eri tutkimusten mukaan suuresti. Siihen vaikuttaa tutkimukseen valitun potilasryhmän lisäksi muun muassa se onko aavekipu eroteltu tutkimuksessa selvästi tynkäkivusta ja aavetuntemuksesta. Jos termejä ei ole tarkalleen määriteltä, saattaa amputoitu tulkita pelkän tynkäkivun aavekivuksi, jolloin saadaan todellista korkeampi tulos aavekivun prevalenssiksi. Myös retrospektiivisissä tutkimuksissa saatetaan saada alempi aavekivun prevalenssi, kuin prospektiivisissä tutkimuksissa, sillä aavekipu laantuu osalla potilaista ajan kanssa tai potilaat unohtavat oliko heillä kipuja aikaisemmin.

Aavekivun prevalenssi on alaraaja-amputoiduilla eri tutkimusten mukaan keskimäärin 70–80% (Houghton 1994, Ehde 2000, Dijkstra 2002) ja yläraaja-amputoiduilla useimmissa tutkimuksissa alhaisempi 40–50% (Kooijman 2000, Dijkstra 2002). Kuitenkin uudessa laajassa retrospektiivisessä kyselytutkimuksessa, jossa oli mukana vain yläraaja-amputoituja potilaita, aavekivun prevalenssi oli 79 %, kun amputaatiosta oli kulunut yli puoli vuotta (Hanley 2009).

4.2 Aavekivun kuvailu ja paikallistuminen

Aavekipua kuvaillaan yleisimmin vihlovaksi, viiltäväksi, kivistäväksi, sykkiväksi, teräväksi, pisteleväksi, kihelmöiväksi ja porautuvaksi. Muita yleisimmin valittuja aavekipua kuvailevia sanoja ovat polttava, jyskyttävä, puristava, nipistelevä ja

kouristava. Aavekivusta käytetty kuvailu ei vaihtelee suuresti ajan kuluessa amputaatiosta (Nikolajsen 1997, Montoya 1997, Ehde 2000). Aavekipu paikallistuu useimmiten menetetyn raajan ääriosiin; yläraaja-amputoiduilla kämmeneen ja sormiin, alaraaja-amputoiduilla jalkapohjaan ja varpasiin (Nikolajsen 1997, Montoya 1997).

Eräässä tutkimuksessa amputaation jälkeen 42 % aavekivusta kärsivistä potilaista kertoivat kivun olevan samanlaista kuin amputaatiota edeltävä kipu. Kumminkin kun vertailtiin heidän kuvailujaan kivusta ennen amputaatiota ja amputaation jälkeen, eivät kuvailut olleet yhtään sen enempää samanlaisia, kuin niillä jotka eivät pitäneet kipuja samanlaisina. Potilaat myös yliarvioivat amputaatiota edeltävän kivun voimakkuutta, kun amputaatiosta oli kulunut puoli vuotta (Nikolajsen 1997). Toisessa laajassa retrospektiivisessä kyselytutkimuksessa amputaatiosta kulunut aika oli keskimääräisesti lyhyempi henkilöillä, jotka ilmoittivat kärsivänsä kivuista ennen amputaatiota. Henkilöillä, jotka eivät olleet kärsineet kivuista ennen amputaatiota, oli amputaatiosta kulunut keskimäärin 14 vuotta enemmän kuin muilla ja tämä viittaa siihen, että ihmiset unohtavat jossain vaiheessa oliko heillä kipuja ennen amputaatiota vai ei. Tämä osoittaa kuinka kriittisesti on suhtauduttava retrospektiivisiin tutkimuksiin kivusta (Dijkstra 2002).

Jotkin tapausselostukset tukevat kuitenkin sitä, että osalla ihmisistä aavekipu jatkuu samanlaisena, kuin ennen amputaatiota koettu kipu ja voi liittyä amputaatioon johtaneeseen patologiaan (Nikolajsen 2001). Eräässä tapausselostuksessa kuvataan potilas, jonka jalka amputoitiin parantumattoman haavan takia. Aavekipu tuntui paikassa, jossa haava oli ollut ja samalta, kuin haavan hoitotoimenpiteistä aiheutunut kipu ennen amputaatiota (Hill 1996). Toisessa tapausselostuksessa kuvataan trauman takia yläraaja-amputoitu mies. Viikkoa ennen traumaa miehen kynnen alle oli mennyt tikku, jonka mies tunsikin amputoidun käden kynnen alla edelleen kaksi vuotta amputaation jälkeen (Bailey 1941). Tapausselostukset osoittavat, että aavekipu voi muistuttaa ennen amputaatiota koettua kipua sekä lokalisaatiossa, että ominaisuuksissa (Nikolajsen 2001).

4.3 Aavekipukohtaukset

Aavekipu alkaa lähes aina ensimmäisellä viikolla amputaation jälkeen (Nikolajsen 1997). Suurimmalla osalla potilaista aavekipu esiintyy ajoittaisina kohtauksina ja vain pieni osa kärsii jatkuvasta aavekivusta (Nikolajsen 1997, Kooijman 2000, Ehde 2000). Aavekipukohtausten frekvenssi vaihtelee suuresti eri tutkimusten mukaan. Dijkstran laajassa kyselytutkimuksessa, jossa kyselyyn vastasi yli 500 amputoitua, 70 % aavekivuista kärsivistä amputoiduista ilmoitti aavekipukohtauksia olevan pari kertaa kuukaudessa tai useammin (Dijkstra 2002). Monissa muissa tutkimuksissa aavekipukohtausten frekvenssi on huomattavasti korkeampi kuten hieman pienemmässä kyselytutkimuksessa, jossa noin puolella aavekivusta kärsivistä potilaista aavekipuja esiintyi muutaman kerran päivässä tai useammin (Kooijman 2000). Aavekipukohtaukset myös lyhenevät ja niitä tulee yhä harvemmin ajan kuluessa amputaatiosta (Nikolajsen 1997). Suurimmalla osalla amputoiduista aavekipukohtaukset kestävät minuuteista tuntiin (Montoya 1997, Ehde 2000).

Laajojen retrospektiivisten kyselytutkimusten mukaan aavekivun intensiteetti laskee selvästi ajan kanssa ja saattaa lopulta hävitä kokonaan (Houghton 1994, Dijkstra 2002). Kuitenkin osalla potilaista aavekipu ei laannu ja jopa pahenee ajan myötä (Melzack 1971, Hanley 2007). Prospektiivisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 57 alaraaja-amputoitua potilasta, aavekivun intensiteetti oli lähes yhtä suuri edelleen kaksi vuotta amputaation jälkeen kuin heti amputaation jälkeen (Hanley 2007). Suurin osa potilaista kokee kärsivänsä aavekivuistaan kohtalaisesti tai enemmän (Kooijman 2000), mutta vain 5-30 %:a potilaista kokee kivun vaikeaksi (Melzack 1971, Ehde 2000).

4.4 Aavekipu eläimillä

Eläinlääketieteestä ei löydy tutkimuksia aavekivusta vaan tutkimukset ovat yhtä tapauselostusta lukuun ottamatta ihmislääketieteellisiä. Tapauselostuksessa kerrotaan nuoresta kissasta, jolla reisiluun murtuman korjausleikkauksen jälkeen epäiltiin iskiashermopinnettä ja päädyttiin jalan amputaatioon. Kissan jalka amputoitiin reisiluun keskiosasta ja hermot paikallispudutettiin lidokaiinilla ja bupivakaiinilla. Kontrollikäynnillä 38 päivää amputaation jälkeen omistaja kertoi kissan käyttäytyneen

poikkeavasti ja piileskelleen. Kissa käveli pitäen tynkää ylhäällä ravistellen sitä. Viikon kuluttua tyngän ravistelu oli lisääntynyt edelleen, mutta jalka ei ollut palpoiden kipeä. Kissalla epäiltiin aavekipua ja mahdollisesti aavetuntemuksia, jolloin hoidoksi aloitettiin amitriptyliini 10 mg 2 kertaa päivässä. Omistaja antoi kissalle kuitenkin vain 10 mg iltaisin. Kontrollikäynnillä 60 päivän kuluttua amputaatiosta kissa oli hyvin apaattinen, ravisteli tynkää jatkuvasti ja kaatuili muutamien askelten välein. Kissa otettiin sisään sairaalaan ja nukutettiin lihaksensisäisesti medetomidinilla, morfiinilla ja ketamiinilla. Hoidoksi aloitettiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona morfiinia, lidokaiinia ja ketamiinia 36 tunnin ajan. Infuusionopeutta säädeltiin ensin nostaen hitaasti ja sitten laskien, kunnes infuusio lopetettiin. Hoitoa jatkettiin buprenorfiinilla lihaksensisäisesti ja amitriptyliinilla suun kautta. Kotiutushetkellä kissa käveli normaalisti eikä yrittänyt ravistella jalkaa tai kaatuillut. Kotona buprenorfiinia jatkettiin kahden päivän ajan ja amitriptyliiniä 21 päivän ajan. Kaksi viikkoa tämän jälkeen kissa käveli hyvin, oli aktiivisempi eikä kaatuillut. Kontrollikäynnillä 10 kuukautta amputaation jälkeen kissa todettiin kliinisesti normaaliksi (O'Hagan 2006). Tapausselostuksen kissalla epänormaali käytös, jota epäiltiin aavekivuksi, alkoi vasta 38 päivän kuluttua leikkauksesta, kun taas ihmisillä aavekipu alkaa yleensä jo hyvin pian leikkauksen jälkeen (Nikolajsen 1997). Kissan neuropaattinen kipu saattoi myös johtua murtuman korjausleikkauksen jälkeisestä iskiashermopinteestä (O'Hagan 2006).

4.5 Tynkäkipu

Kaikilla potilailla esiintyy kipua amputaatiotyngässä ensimmäisellä viikolla amputaation jälkeen, mutta useimmilla potilailla se laantuu viikoissa haavan ja kudosten parannuttua leikkauksesta (Nikolajsen 1997). Tynkäkipu yhdistetään usein patologiseen löydökseen tyngässä kuten verenkiertohäiriöön, ihon tai ihonalaiskudoksen tulehdukseen, arpimuodostukseen tai neuroomaan. Kuitenkin osalla potilaista esiintyy tynkäkipua, vaikka leikkaushaava on parantunut eikä tyngästä löydetä selvää patologista muutosta (Manchikanti 2004). Tynkäkivun aiheuttajaa pidetään kuitenkin täysin perifeerisenä eikä siinä uskota olevan mukana sentraalisten kivun mekanismien yliherkistymistä kuten aavekivussa (Nikolajsen 1996).

Tynkäkivun prevalenssi alaraaja-amputoiduilla on tutkimusten mukaan noin 75 % (Ehde 2000) ja yläraaja-amputoiduilla noin 50 % (Kooijman 2000). Tynkäkipua kuvaillaan yleisimmin jomottavaksi, jyskyttäväksi, polttavaksi, teräväksi tai nipisteleväksi. Tynkäkipua esiintyy useimmilla amputoiduilla ajoittaisina, minuuteista tunteihin kestävinä kohtauksina. Kohtausten frekvenssi vaihtelee huomattavasti, useista kerroista päivässä, harvempaan kuin kerran viikossa (Ehde 2000).

Suurella kyselytutkimuksessa, johon vastasi 229 alaraaja-amputoitua, saatiin keskimääräiseksi tynkäkivun intensiteetiksi 5,4 kipuasteikolla 0-10. 38 % vastanneista ilmoitti tynkäkivun olevan voimakkuudeltaan vaikeaa (Ehde 2000). Mitä voimakkaampaa on ennen amputaatiota koettu kipu, sen voimakkaampaa on tynkäkipu heti amputaation jälkeisellä viikolla (Nikolajsen 1997).

Useissa tutkimuksissa on selvitetty tynkäkivun ja aavekivun yhteyttä toisiinsa, mutta tulokset eivät ole kovin yhteneviä. Osassa tutkimuksista on löydetty merkitsevä positiivinen korrelaatio tynkäkivun ja aavekivun välillä (Montoya 1997, Kooijman 2000), kun taas eräässä tutkimuksessa tynkäkipu ja aavekipu olivat viikon kuluttua amputaatiosta yhteydessä toisiinsa, mutta eivät enää myöhemmin puolen vuoden seurantajaksolla (Nikolajsen 1997).

4.6 Aavetuntemus

Aavetuntemus tarkoittaa raajan tuntemista edelleen entisellä paikallaan amputaation jälkeen. Aaveraaja voidaan tuntea olevan epänormaalissa asennossa tai epänormaalin muotoisena, tai sen saatetaan tuntea liikkuvan. Aaveraajassa voi tuntua kihelmöintiä, nipistelyä, kutinaa, puutuneisuutta tai kylmän ja sähköisyyden tuntemuksia (Kooijman 2000, Ehde 2000).

Aavetuntemuksien prevalenssi on amputoiduilla eri tutkimusten mukaan 70–80 %:n luokkaa (Houghton 1994, Kooijman 2000, Ehde 2000). Suurin osa amputoiduista kokee aavetuntemuksia kerran viikossa tai harvemmin yksittäisen kohtauksen kestäessä muutamia minuutteja kerrallaan (Ehde 2000). Epidemiologisessa kyselytutkimuksessa, jossa oli mukana 124 yläraaja-amputoitua potilasta, löydettiin tilastollisesti merkitsevä

yhteys aavetuntemusten ja aavekivun välillä. Riski aavetuntemuksille oli tutkimuksen mukaan myös suurempi potilailla, joilla oli tynkäkipua (Kooijman 2000).

Heti amputaation jälkeen aaveraaja tuntuu useimmiten normaalin kokoisena ja muotoisena. Ajan myötä aaveraaja voi alkaa muuttaa asentoaan, muotoaan tai siinä voi tapahtua niin sanottu teleskooppi-ilmiö, jolloin potilas menettää tuntemukset amputoidun raajan keskiosista ja kämmen tai jalkaterä tuntuu sijaitsevan heti tyngän päässä (Melzack 1971, Montoya 1997, Flor 1998, Kooijman 2000). Potilaalla säilyy tuntemukset niillä alueilla, joilla on suurimmat reseptiiviset alueet aivokuorella kuten sormenpäillä. Teleskooppi-ilmiö on yleisempää yläraaja-amputoiduilla, kuin alaraaja-amputoiduilla ja potilailla, joilla ei ole aavekipua (Manchikanti 2004, Jensen 1983). Eräässä tutkimuksessa 30 % amputoiduista tunsu puolen vuoden kuluttua amputaatiosta tämän ilmiön (Jensen 1983).

4.7 Kiputilat muualla kehossa

Krooninen kipu amputaation jälkeen on monitahoinen ongelma, johon liittyy erilaisia kipuongelmia myös muualla kehossa. Amputaatiota seuraava kehon asennon muutos altistaa ihmiset muun muassa selkäkivulle, jota on laajojen retrospektiivisten kyselytutkimusten mukaan 52 %:lla amputoiduista (Ehde 2000, Hanley 2009).

5 AAVEKIVUN MEKANISMI

Aavekipua on jo vuosikausia yritetty selittää erilaisin ääreishermoston ja keskushermoston mekanismehein (Melzack 1971). Nykykäsityksen mukaan ensimmäiset muutokset tapahtuvat perifeerisissä osissa, jotka käynnistävät tapahtumaketjuja, jotka siirtyvät yhä sentraalisempiin osiin kipuradoissa (Nikolajsen 2001).

5.1 Neuropaattinen kipu eli hermovauriokipu

Aavekipu on neuropaattista kipua eli kipu on lähtöisin hermoston primaarisesta vauriosta tai toimintahäiriöstä (Dellemijn 1999). Vika on tällöin ääreishermostossa, selkäytimen takajuosteessa tai takajuosteen gangliossa, tai keskushermostossa. Neuropaattiseen kipuun liittyy usein lisäksi tuntehäiriöitä vaurioituneen hermon hermotusalueella (Woolf 1999).

5.2 Perifeeriset mekanismit

5.2.1 Tyngän neuroomat ja selkäytimen takajuosteen gangliot

Amputaation jälkeen tyngässä tapahtuu katkaistujen hermopäiden versomista ja turpoamista niiden pyrkiessä kasvamaan takaisin alkuperäisille hermotusalueilleen (Flor 2006). Ainoastaan kipua välittävät A δ - ja C-syyt pystyvät versomaan. Kosketus- ja värinätuntoa välittävät syyt eivät versoa, jolloin niiden jättämään tyhjään tilaan saattaa versoa naapurialueilta vain kipua välittäviä hermoja (Kalso 2002). Tämä voi johtaa neuroomien eli versoneiden aksonien muodostamien pullistumien syntyyn. Näillä neuroomilla on epänormaalia hermoimpulssiaktiivisuutta, jota kutsutaan ektooppiseksi aktiivisuudeksi, koska se ei ole lähtöisin hermopäätteistä vaan katkaistujen hermojen päistä (Flor 2006). Tämän ektooppisen aktiivisuuden aiheuttavat muutokset hermosolujen solukalvojen sähköisissä gradienteissa, joka on seurausta muun muassa natriumkanavien lisääntymisestä ja kertymisestä vahingoittuneen hermon päähän. Vahingoittumattomissa hermoissa natriumkanavien määrä vaikuttaa hermoimpulssien johtumiskykyyn (Devor 1993).

Aavekipupotilailla tyngän pään herkkyys erilaisille ärsykeille voi olla lisääntynyt ja siten tyngän neuroomia jo kevyesti mekaanisesti stimuloimalla voidaan aikaansaada lisääntynyttä afferenttien C-syiden aktiivisuutta ja voimakasta, pitkittynyttä kipua (Melzack 1971, Nyström 1981). Tyngän katkaistujen hermopäiden ja neuroomien ektooppisen aktiivisuuden epäillään aiheuttavan ja ylläpitävän NMDA-reseptoriiriippuvaista keskushermoston yliherkkyyttä (Nyström 1981, Nikolajsen 1996). Täysin perifeerisistä syistä johtuva tynkäkipu saattaa siis olla osana aiheuttamassa myös sentraalisia muutoksia, jotka johtavat aavekipuun. Tynkäkipu ja aavekipu ovat useiden tutkimusten mukaan yhteydessä toisiinsa (Nikolajsen 1996, Kooijman 2000).

Selkäytimen takajuosteen ganglioissa, joissa sijaitsee afferenttien nosiseptorien soluruumiit, on todettu samanlaista epänormaalia aktiivisuutta ja lisääntynyttä herkkyyttä mekaanisiin ja neurokemiallisiin ärsykeisiin, kuin tyngän neuroomissa (Kajander 1992).

Eräässä tutkimuksessa olkapunoksen paikallisuudutus vei vain 50 %:lta potilaista aavekivun, josta voidaan päätellä, että aavekivun synnyssä on perifeeristen mekanismien lisäksi mukana myös sentraalisia mekanismeja (Birbaumer 1997).

5.3 Sentraaliset mekanismit

5.3.1 Proprioseptiivinen muisti

Proprioception eli asento- ja liiketunnon avulla ihminen on tietoinen raajojensa asennoista ja paikoista näkemättäkin raajojaan. Raaja-amputaation jälkeen aivot havaitsevat amputoidun raajan edelleen entisellä paikallaan proprioseptiivisten signaalien kautta, vaikka näköaisti ei tue havaintoa (Anderson-Barnes 2009). Tällä näköhavaintojen ja proprioseptiivisten signaalien välisellä ristiriidalla on epäilty olevan yhteys aavekipuun ja tähän teoriaan perustuu peili-terapian käyttö aavekivun hoidossa. Peili-terapiassa pyritään peilin avulla sovittamaan yhteen potilaan näkö- ja proprioseptiiviset havainnot amputoidusta raajasta ja pyyhkimään aivoista muistikuva

raajan asennosta juuri ennen amputaatiota (Ramachandran 1998, Anderson-Barnes 2009).

5.3.2 Kipumuistiteoria

Muutamit prospektiiviset tutkimukset ovat osoittaneet kroonisen kivun ennen amputaatiota olevan riskitekijä aavekivulle (Nikolajsen 1997, Hanley 2007) ja osalla amputoiduista kipu jatkuu samanlaisena amputaation jälkeen kuin ennen amputaatiota koettu kipu (Bailey 1941, Hill 1996). Nämä havainnot tukevat hypoteesia siitä, että voimakkaat kipukokemukset jättävät pysyviä jälkiä keskushermostoon eli kehittyä niin sanottu somatosensorinen kipumuisti (Melzack 2001).

Melzack on esittänyt käsitteen neuromatrixista, joka määrää hermoimpulssien toimintamallit ja somatosensoriset kokemukset. Neuromatrixin ajatellaan alun perin määräytyvän geneettisesti ja muotoutuvan sensoristen hermoimpulssien myötä kuten perifeerisen trauman seurauksena. Kipu ennen amputaatiota aiheuttaa toiminnallisia muutoksia ja muistijälkiä keskushermostoon, jotka säilyvät amputaation jälkeen tai aktivoituvat uudelleen amputaatiossa tapahtuvan kudoksen vaurion seurauksena. Lisäksi hermoimpulssien loppuminen amputoidusta raajasta keskushermostoon aiheuttaa muutoksia somatotooppiselle kartalle ja hermoimpulssien toiminnalle. Nämä muutokset nähdään jo muutamien tuntien sisällä amputaatiosta (Melzack 2001).

5.3.3 Autonominen hermosto

Eräissä tutkimuksissa vertailtiin aavekivusta kärsivien ja kivuttomien amputoitujen tyngien lämpötiloja ja autonomisen hermoston aktiivisuuden muutoksia erilaisissa stressi- ja rentoutustilanteissa. Amputoiduilla oli aina tyngän lämpötila 2-3 °C matalampi kuin amputoimattoman raajan lämpötila johtuen verisuonituksen vahingoittumisesta ja raajan rajoittuneesta toiminnasta. Aavekipupotilailla amputoidun raajan tyngän lämpötila oli suhteellisesti korkeampi verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut aavekipuja. Aavekipu ja tyngän lämpötila muuttuivat tilanteen mukaan; aavekipupotilaat tunsivat enemmän kipua tilanteissa, jotka nostivat tyngän lämpötilaa. Psykologiset stressitekijät, kuten amputaatiotapahtumasta kertominen, aiheutti voimakkaan kardiovaskulaarivasteen aavekipupotilailla sympaattisen hermoston

aktivoituessa, tyngän lämpötilan laskun vasokonstriktion vuoksi ja lievempää aavekipua. Tulokset tukevat hypoteesia, että emotionaalinen stressi ja autonomisen hermoston aktiivisuuden muutokset ovat yhteydessä aavekipuun (Angrilli 2000).

Toisessa tutkimuksessa taas sympaattisen hermoston aktiivisuuden epäiltiin olevan aavekipua ylläpitävä tekijä. Sympaattisen hermoston välittäjäaineen, adrenaliinin, ruiskuttaminen tyngän neuroomaan aiheutti lisääntynyttä aavekipua (Chabal 1992).

5.3.4 Selkäydin

Selkäytimen takasarven kipuviestiiä välittävät solut saavat informaatiota tietyltä alueelta ääreiskudosta eli hermosoluilla on omat reseptiiviset alueensa. Amputaation myötä selkäytimessä tapahtuu reseptiivisten alueiden reorganisaatiota. Perifeerisen hermon katkaisu johtaa afferenttien kipua välittävien C-syiden rappeutumiseen selkäytimen takajuosteen lamina 2:lla, jossa sijaitsee useimpien C-syiden soluruumiit. Tämän seurauksena normaalisti ei-kivuliaita tuntoaistimuksia välittävät A β -mekanoreseptorien afferentit hermosyyt, jotka normaalisti päätyvät syvempiin laminoihin, voivat päätyä nyt lamina 2:een ja muodostaa siellä synapseja, jolloin voidaan saada aikaan kivulias kokemus vain koskettamalla. Tällä mekanismilla voidaan selittää hermovaurion seurauksena selkäytimen takasarven tuntohermojen herkistyminen ja reagoiminen ei-kivuliaisiin ärsykkeisiin kivuliaalla tuntemuksella (allodynia) (Cook 1987, Woolf 1992). Selkäytimessä tapahtuu hermovaurion seurauksena myös selkäytimen kipua estävien mekanismien vaimenemista (Woolf 2004).

5.3.5 Somatosensorisen aivokuoren reorganisaatio

Amputaation seurauksena somatosensorisella aivokuorella tapahtuu reorganisaatiota ihmisillä ja eläimillä (Pons 1991, Flor 1995, Birbaumer 1997). Somatosensorisen aivokuoren reorganisaation laajuudella ja aavekivun intensiteetillä on todettu vahva yhteys amputoiduilla ihmisillä (Flor 1995, Flor 1998). Aavekivusta kärsivillä amputoiduilla ihmisillä tapahtuu muutoksia aivokuorella, kun viereiset alueet valtaavat tilaa amputoidulle raajalle kuuluneelta aivokuoren alueelta (Montoya 1998). Eräässä tutkimuksessa amputoiduilla, joiden aavekipu laantui olkapunoksen puudutuksella, todettiin myös huomattavaa reorganisaation vähenemistä somatosensorisella aivo-

kuorella. Aavekipupotilaat, joiden kipu ei vastannut olkapunospuudutukseen, ei myöskään todettu reorganisaation vähenemistä aivokuorella (Birbaumer 1997).

Eräässä tutkimuksessa selvitettiin magneettikuvauksella reorganisaation laajuutta somatosensorisella aivokuorella yhdeksältä trauman takia amputoidulta ihmiseltä ja viideltä ihmiseltä, joilta puuttui synnynnäisesti raaja tai sen osa. Synnynnäisesti raajapuutteisilla ei ollut aavetuntemuksia eikä aavekipuja ja heillä todettiin vain minimaalista reorganisaatiota, kun taas trauman takia amputoiduilla aavekivuista kärsivillä ihmisillä todettiin laaja reorganisaatio somatosensorisella aivokuorella. Trauman takia amputoiduilla, jotka eivät kärsineet aavekivusta, ei ollut eroa reorganisaation laajuudessa verrattuna synnynnäisesti raajapuutteisiin (Flor 1998). Toisessa tutkimuksessa synnynnäisesti raajapuutteiset, joilla ei ollut aavekipua, aivokuoren reseptiiviset alueet olivat täysin symmetriset. Trauman takia amputoiduilla aavekivusta kärsivillä ihmisillä alahuuli oli vallannut tilaa amputoidun käden kohdalta aivokuorella (Montoya 1998). Kuitenkin joidenkin tapausselostusten mukaan myös synnynnäisesti raajapuutteisilla voi olla aavetuntemuksia raajasta, jota heillä ei ole koskaan ollutkaan (Saadah 1994).

Aavekädessä voidaan saada aikaan heijastetuntemuksia, kun annetaan erilaisia somatosensorisia aistiärsyksiä kasvojen ja vartalon alueille (Melzack 1971). Mitä enemmän potilaalla oli tällaisia ärsyksiin reagoivia pisteitä vartalossa, joiden ärsytyksestä seurasi kipua aavekädessä, sitä enemmän potilaalla oli aavekipua ja sitä laajempi reorganisaatio aivokuorella. Ärsyksiin reagoivia pisteitä oli sekä samalla puolella vartaloa että toisella puolella vartaloa kuin amputoitu käsi. Amputaation jälkeen tapahtuu siis laajempia muutoksia, joita ei voida selittää pelkästään sillä, että aivokuoren naapurialueet valtaavat amputoidulle raajalle kuuluneen aivokuorialueen (Knecht 1996, Grüsser 2001).

Tynkä kivun, aavetuntemusten, tyngän pituuden ja amputaatiosta kuluneen ajan ei todettu olevan yhteydessä somatosensorisen aivokuoren reorganisaatioon (Flor 1995, Flor 1998). Aavetuntemusten syntymekanismissa epäillään olevan mukana muutokset eri aivokuoren alueilla, kuin aavekivun syntymekanismissa (Grüsser 2001).

5.3.6 Talamus

Talamuksen stimulaatio aiheuttaa aavetuntemuksia ja kipua amputoiduilla, mutta ei terveillä amputoimattomilla. Talamuksella voidaan siis olettaa tapahtuvan reorganisaatiota, jolla on osuutta aavekivun kehittymisessä (Davis 1998).

5.3.7 Teleskooppi-ilmiö

Aikaisemmin luultiin, että teleskooppi-ilmiö ja aavetuntemukset olisivat adaptiivisiä ilmiöitä ja olisivat yhteydessä vähäisempään aavekipuun, mutta uudemman tutkimuksen mukaan teleskooppi-ilmiö on yhteydessä aivokuoren reorganisaatioon ja aavekipuun (Grüsser 2001). Ihmisiltä, joilta puuttuu synnynnäisesti jokin raaja tai raajanosa ei ole todettu teleskooppi-ilmiötä (Flor 1998).

6 RISKITEKIJÄT

Erilaisten riskitekijöiden kartoitus ja tunnistaminen on tärkeää pyrittäessä ehkäisemään kroonisen aavekivun kehittymistä. Vaikka aihetta on tutkittu runsaasti, aavekivulle mahdollisesti altistavia riskitekijöitä on tunnistettu vain muutamia.

6.1 Amputaatiota edeltävä kipu

Useimmissa tutkimuksissa on löydetty yhteys amputaatiota edeltävän kivun ja aavekivun välillä (Houghton 1994, Nikolajsen 1997, Hanley 2007). Myös akuutti aavekipu amputaation jälkeen on yhteydessä kroonisen aavekivun voimakkuudelle (Hanley 2007). Korkea kivun intensiteetti ennen amputaatiota tai pian sen jälkeen voi siis auttaa löytämään yksilöt, jotka ovat suuremmassa riskissä krooniselle kivulle amputaation jälkeen (Hanley 2007).

Verisuonitaudin takia amputoiduilla aavekivun esiintyminen oli yhteydessä ennen amputaatiota koettuun kipuun vielä 2 vuotta amputaation jälkeen. Trauman takia amputoiduilla yhteys ennen amputaatiota koetun kivun ja aavekivun välillä oli vain heti amputaation jälkeen (Houghton 1994).

6.2 Amputaatiokohta

Dijkstran usean muuttujan riskitekijäanalyysissä havaitut tärkeimmät riskitekijät aavekivulle olivat bilateraalin amputaatio ja ala-raajan amputaatio (Dijkstra 2002). Myös raajan proksimaalisen amputaation on epäilty lisäävän aavekivun riskiä verrattuna raajan distaaliseen amputaatioon (Nikolajsen 1997, Dijkstra 2002). Muutamassa muussa tutkimuksessa amputaatiokohta ei ollut merkittävä riskitekijä aavekivulle (Kooijman 2000, Hanley 2007).

6.3 Amputaatioon johtaneet syyt

Weiss ja Lindell löysivät tutkimuksessaan, jossa oli mukana 92 alaraaja-amputoitua potilasta, yhteyden amputaation syyn ja aavekivun esiintymisen välillä. Tutkimuksessa akuutti verisuonitukos, kuolio tai infektio jalassa amputaation syynä aiheutti intensiteetiltään voimakkaampaa aavekipua, kuin muista syistä amputoiduilla (Weiss 1996). Kuitenkin useimmissa tutkimuksissa amputaatioon johtaneen syyn ei ole todettu olevan yhteydessä aavekivun kehittymiseen tai kivun voimakkuuteen (Houghton 1994, Kooijman 2000, Dijkstra 2002, Hanley 2007).

6.4 Muita tutkittuja riskitekijöitä

Useimpien tutkimusten mukaan potilaan iällä amputaatiohetkellä ja sukupuolella ei ole yhteyttä aavekivun esiintymiselle (Flor 1995, Nikolajsen 1997, Kooijman 2000, Hanley 2007, Hanley 2009). Kuluneella ajalla amputaatiosta ja aavekivulla ei ole löydetty tilastollisesti merkitsevää yhteyttä (Flor 1995, Dijkstra 2002, Hanley 2009). Amputaatiota edeltävällä potilaan matalalla kipukynnyksellä suunnitellussa amputaatiokohdassa oli heikko yhteys aavekivun ja tynkäkivun esiintymiselle viikon kuluessa amputaatiosta. Puolen vuoden kuluttua ei kipukynnyksellä ja aavekivulla ollut enää yhteyttä (Nikolajsen 2000).

7 AMPUTAATIO

Yleisimmät syyt ihmisten raaja-amputaatioihin ovat krooniset vaskulaariset sairaudet ja syövät (Nikolajsen 1997, Ehde 2000, Kooijman 2000, Hanley 2007). Trauman takia tehtyihin amputaatioihin yleisimmät syyt ihmisillä ovat onnettomuudet, sodat ja maamiinojen räjähdyskset (Flor 1995, Montoya 1997, Kooijman 2000).

Eläimillä yleisimmät syyt raaja-amputaatioon ovat trauma ja luukasvaimet. Koiran primaareista luukasvaimista yleisin on osteosarkooma (80 %) ja toiseksi yleisin kondrosarkooma (5-10 %). Osteosarkooman yleisin sijainti on distaalinen kyynärluu, kun taas kondrosarkooma esiintyy tyypillisemmin reisi-, olka- tai sääriluussa (Endicott 2003, Fossum 2007, Farese 2009).

Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 25 kondrosarkooman takia raaja-amputoitua koiraa, oli keskimääräinen elinaika leikkauksen jälkeen noin kaksi ja puoli vuotta. Elinaika oli merkitsevästi yhteydessä kasvaimen histologiseen luokitukseen vaihdellen 0,9 vuodesta (grade 3) 6 vuoteen (grade 1) (Farese 2009). Solusalpaajien ei ole todettu pidentävän elinaikaa koirilla kondrosarkooman hoidossa (Waltman 2007) ja amputaatiota yksinään pidetään tehokkaana kondrosarkooman hoitokeinona (Farese 2009).

Amputaatio yksinään osteosarkooman hoidossa on vain oireita lievittävä ja keskimääräinen elinaika on 18–19 viikkoa, joten hoitoon tulisi yhdistää amputaation lisäksi solusalpaajat. Osteosarkooman hoidossa pelkkä amputaatio johtaa 90 %:lla potilaista eutanasiaan vuoden sisällä amputaatiosta kasvaimen lähettämien etäpesäkkeiden vuoksi (Endicott 2003).

Melko uudessa retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 42 potilasta, vertailtiin ihmisten polvinivelestä tehtyjä amputaatioita sääriluun ja reisiluun keskeltä tehtyihin amputaatioihin. Eri amputaatiokohdilla ei ollut merkitsevää eroa aavekivussa, tynkäkivussa, selkäkivussa tai fyysisessä suorituskyvyssä (Behr 2009).

8 HOITOMENETELMÄT

Vaikka kirjallisuudessa on kuvattu lukuisia aavekivun hoitotapoja, on hyvin vähän kliinistä näyttöä, joka tukisi lääkkeellisen, kirurgisen, psykologisen tai muun hoidon tehoa aavekivun hoidossa. Aavekivun hoitomenetelmät mukailevat usein neuropaattisen kivun hoitomenetelmiä, vaikka aavekipupotilaita on harvoin mukana neuropaattisen kivun hoitoa selvittävissä tutkimuksissa (Halbert 2002). Suurimmassa osassa tutkimuksia, joissa on selvitetty eri hoitomenetelmien tehokkuutta aavekipuun, on pienet potilasmäärät, lyhyt seurantajakso, ei sokkoutusta, ei satunnaistusta tai ei lainkaan verrokkiryhmää. Aavekipuun johtavien mekanismien tarkempi tunteminen voi johtaa uusien ja tehokkaampien hoitomuotojen kehittämiseen (Nikolajsen 2001).

Perinteiset tavat hoitaa leikkauksen jälkeistä kipua eivät tarjoa riittävää kivun lievitystä amputoiduille potilaille, koska potilaat saavat kipulääkitystä vasta kun kipu on jo hyvin ”juurtunut” (Katz 1997). Uusimmat tutkimukset aavekivun hoidosta perustuvat ajatukseen, että kivun ”juurtuminen” eli pysyvien rakenteellisten ja toiminnallisten muutosten kehittyminen keskushermostoon voitaisiin ehkäistä aloittamalla terapia pre-emptiivisesti eli aikaisessa vaiheessa jo ennen amputaatiota (Halbert 2002). Pre-emptiivisellä kivunhoidolla eli aloittamalla kipulääkitys ennen kudosaaurion syntyä, voidaan ehkäistä keskushermoston herkistymistä pysäyttämällä kipuviesti selkäyttimeen ja estää pysyvän muistikuvan syntyminen kivuliaasta kokemuksesta keskushermostoon (Katz 1997, Nikolajsen 2001, Kalso 2002).

8.1 Ketamiini

Ketamiini on non-kompetitiivinen NMDA-reseptori antagonisti, jonka vaikutuskohta on selkäytimen takasarvessa. Ketamiinin tehoa on tutkittu runsaasti aavekivun hoidossa, sillä NMDA-reseptorien yliaktiivisuudella epäillään olevan yhteys aavekivun ja tynkäkivun kroonistumisessa (Nikolajsen 1996). Täyttämällä nämä reseptorit pre-emptiivisesti ketamiinilla tai muulla NMDA-antagonistilla voidaan vähentää perifeerisistä osista keskushermostoon pääseviä impulsseja ja näin ehkäistä

keskushermoston herkistymistä ja kroonisen aavekivun kehittymistä (Eichenberger 2008, Buvanendran 2008).

Ketamiinin tehoa matalalla annoksella leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa on tutkittu osteosarkooman tai muun kasvaimen vuoksi eturaaja-amputoiduilla koirilla. Tässä prospektiivisessä, satunnaistetussa ja sokkoutetussa tutkimuksessa oli mukana 27 koiraa. Ketamiinin annostelu aloitettiin ennen leikkausta suonensisäisenä boluksena (0,5 mg/kg), jatkettiin suonensisäisenä infuusiona leikkauksen ajan (10 µg/kg/min) ja vielä 18 tuntia leikkauksen jälkeen (2 µg/kg/min). Ketamiinia saaneet koirat olivat tilastollisesti merkitsevästi vähemmän kivuliaita 12 ja 18 tunnin jälkeen leikkauksesta ja aktiivisempia kolmantena päivänä leikkauksen jälkeen kuin lumelääkettä saaneet verrokkiryhmän koirat. Koirien kivun voimakkuutta arvioitiin koirien käyttäytymisen (aktiivisuus, mentaalinen status, asento, ääntely, reagointi haavan palpatioon, ruokahalu) ja fysiologisten parametrien (pupillien koko, sydän- ja hengitysfrekvenssi, verenpaine, ruumiinlämpö, syljen erityys) avulla (Wagner 2002).

Ihmisillä juuri ennen amputaatioleikkausta epiduraalitilaan annetulla ketamiinilla ei ollut tehoa kroonisen kivun kehittymisen ehkäisemisessä, mutta akuutin leikkauksen jälkeisen kivun analgesia oli selvästi parempi ketamiinia saaneilla kuin lumelääkettä saaneella verrokkiryhmällä (Wilson 2007). Ketamiinia on kokeiltu myös jo kroonistuneen aavekivun hoidossa ihmisillä. Satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, verrokkiryhmäkontrolloiduissa tutkimuksissa ketamiini suonensisäisesti annosteltuna vähensi aavekipua ja tynkäkipua sekä nosti painekipukynnystä tyngässä (Nikolajsen 1996, Eichenberger 2008).

8.2 Memantiini

Memantiini on myös non-kompetitiivinen NMDA-antagonisti. Melko uudessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana verrokkiryhmä, memantiini annoksella 20–30 mg päivässä neljän viikon ajan leikkauksen jälkeen alensi merkitsevästi aavekivun prevalenssia ja intensiteettiä puoli vuotta amputaation jälkeen verrattuna lumelääkkeeseen (Schley 2007). Hackworth kuvaa tapauselostuksessaan kaksi potilasta, joita oli hoidettu jo useilla eri kipulääkkeillä ilman selvää vastetta. Potilaille aloitettiin memantiinilääkitys suun kautta kaksi kuukautta aavekivun

alkamisen jälkeen ja molemmilla potilailla aavekivun intensiteetti laantui huomattavasti ilman sivuvaikutuksia lääkkeestä (Hackworth 2008). Kroonisen aavekivun hoidossa memantiinilla annoksella 20–30 mg päivässä ei todettu eroa lumelääkkeeseen verrattuna satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa (Nikolajsen 2000, Maier 2003). Memantiini voi siis alentaa aavekivun intensiteettiä ja vähentää kroonisen aavekivun kehittymisen todennäköisyyttä, kun lääkitys aloitetaan aikaisessa vaiheessa amputaation jälkeen (Schley 2007, Hackworth 2008, Buvanendran 2008). Suurin syy miksi NMDA-antagonistit yksinään eivät ole käytännöllisiä kivun hoidossa on, että tehokkaat annokset ovat niin suuria, että ne aiheuttavat ihmisille haittavaikutuksia kuten hallusinaatioita (Buvanendran 2008).

8.3 Gabapentiini

Eräässä tutkimuksessa selvitettiin gabapentiinin tehoa aavekivun ja tynkäkivun hoidossa 46 alaraaja-amputoidulla. Potilaat saivat 30 päivän ajan gabapentiinia tai lumelääkettä leikkauksen jälkeisestä päivästä lähtien. Gabapentiini ei vähentänyt aavekivun eikä tynkäkivun insidenssiä eikä intensiteettiä lumelääkkeeseen verrattuna (Nikolajsen 2006). Pienemmässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa aavekivun intensiteetti oli merkittävästi alhaisempi kuuden viikon hoitojakson jälkeen gabapentiinia saaneella tutkimusryhmällä kuin lumelääkettä saaneella verrokkiryhmällä (Bone 2002).

8.4 Trisykliset antidepressantit

Trisyklisiä antidepressantteja käytetään yleisesti ihmisillä aavekivun hoidossa, mutta tutkimukset niiden tehokkuudesta nimenomaan aavekivun hoidossa puuttuvat (Halbert 2002, Manchikanti 2004). Amitriptyliinilääkityksellä kuuden viikon ajan kroonisen aavekivun hoidossa ei todettu parempaa tehoa kuin lumelääkkeellä (Robinson 2004).

8.5 Opioidit

Opioidien tehosta neuropaattisen kivun hoidossa on runsaasti tutkimuksia, mutta neuropaattiseen kipuun johtavia mekanismeja on paljon erilaisia eikä tutkimusten

tuloksia voida siksi suoraan johtaa aavekipuun. Yleisesti opioidien tehokkuutta neuropaattisen kivun hoidossa pidetään heikompana kuin nosiseptiivisen kivun hoidossa (Dellemijn 1999).

Opioidien vaikutuskohta selkäytimessä on C-syissä postsynaptisesti sijaitsevat opioidireseptorit, joihin sitoutuessaan ne estävät eksitatoristen hermovälittäjäaineiden vapautumista (Dellemijn 1999, Kalso 2002). Morfiini vaikuttaa C-syiden μ -reseptoreihin ja estää nimenomaan kipuiimpulssin kulkemisen C-syitä pitkin, mutta sillä on hyvin vähän vaikutusta A-syitä kulkeviin hermoimpulsseihin. Tiloissa, joissa A-syiden stimulaatio voi aiheuttaa kipua (allodynia ja hyperalgesia), opioidien kipua lievittävä teho voi olla heikkoa (Dellemijn 1999).

Ääreishermon katkaisu johtaa hermon rappeutumiseen ja samalla opioidireseptorien määrän vähenemiseen. Eräässä tutkimuksessa selkäytimen C-syiden presynaptisissa hermopääätteissä olevien μ -reseptorien määrä väheni 70 % ääreishermon katkaisun myötä. Tämä johtaa myös siihen, että μ -reseptoreita käyttävien opioidien kipua lievittävä teho heikkenee (Besse 1990).

Neuropaattisesta kivusta kärsivillä ihmisillä on todettu suurta yksilöiden välistä vaihtelua vasteessa eri μ -reseptoriagonisteihin. Tämä osoittaa yksilöiden välillä olevan geneettistä vaihtelua opioidi-reseptoreissa ja opioidien farmakokinetiikassa, joten yhden opioidin tehottomuus ei kerro mitään muiden opioidien tehosta (Galer 1992). Opioidien annos-vastesuhteessa on myös todettu olevan suurta yksilöiden välistä vaihtelua, joka on johtanut suositukseen, että annosta nostetaan kunnes riittävä kivun lievitys saavutetaan tai haittavaikutukset käyvät liian suuriksi (Dellemijn 1999).

8.6 Kalsitoniini

Kalsitoniini on kilpirauhasen erittämä hormoni, joka säätelee veren kalsiumpitoisuutta ja luiden kalsiumaineenvaihduntaa. Kalsitoniinille on löydetty reseptoreja myös keskushermostosta ja osassa eläin- ja ihmistutkimuksissa sillä on saatu kipua lievittävä vaikutus. Sen tarkkaa kipua lievittävää vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta sen on todettu lisäävän endogeenisen opioidin, β -endorfiinin, tuotantoa ja vähentävän

paikallisten tulehdusvälittäjäaineiden, kuten prostaglandiinien ja sytokiinien tuotantoa ihmisillä. Sen on epäilty myös stimuloivan serotoninergisiä neuroneja (Braga 1994).

Akuutin aavekivun hoidossa kalsitoniini vähensi aavekipua viikon kuluttua lääkityksen aloittamisesta tutkimuksessa, jossa oli mukana 21 potilasta (Jaeger 1992). Kroonisen aavekivun hoidossa kalsitoniinilla suonensisäisesti annosteltuna ei todettu olevan hyötyä tutkimuksessa, jossa oli mukana 20 potilasta (Eichenberger 2008).

8.7 Epiduraalianalgesia

Epiduraalianalgesia, joka aloitetaan ennen leikkausta, jatketaan leikkauksen ajan ja usean päivän ajan leikkauksen jälkeen, saattaa suojata kroonisen aavekivun kehittymiseltä (Katz 1997). Verrokkiryhmäkontrolloidussa tutkimuksessa epiduraaltilaan annettu bupivakaiini ja morfiini 72 tunnin ajan ennen leikkausta 25 amputoitavalla potilaalla vähensi aavekivun insidenssiä ensimmäisen puolen vuoden aikana amputaation jälkeen (Bach 1988). Toisessa tutkimuksessa perioperatiivinen epiduraali-infuusio diamorfiinia, klonidiinia ja bupivakaiinia yhdistelmänä oli tehokas ehkäisemään aavekipua kaikilla tutkimusryhmän 13 potilaalla verrattuna verrokkiryhmän 11 potilaaseen. Epiduraali-infuusio aloitettiin 24–48 h ennen leikkausta ja jatkettiin vähintään 3 päivän ajan leikkauksen jälkeen. Tutkimuksessa aavekivun insidenssi oli merkitsevästi alhaisempi tutkimusryhmän potilailla, kuin verrokkiryhmän potilailla viikon, puoli vuotta ja vuosi amputaation jälkeen (Jahangiri 1994).

Useissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole saatu näin lupaavia tuloksia epiduraalianalgesian tehosta kroonisen aavekivun kehittymisen ehkäisemisessä. Tutkimuksessa, jossa oli mukana 60 alaraaja-amputoitavaa potilasta, 18 tuntia ennen amputaatiota aloitettu jatkuva epiduraaltilaan annettu morfiini ja bupivakaiini, jota jatkettiin läpi leikkauksen ja noin viikon ajan leikkauksen jälkeen ei ehkäissyt aavekivulta eikä tynkäkivulta koko vuoden seurantajakson aikana. Joten ainakaan lyhyen aikaa ennen leikkausta saadulla epiduraalilääkityksellä ei ollut vaikutusta aavekivun kehittymiselle (Nikolajsen 1997). Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 53 amputoitavaa potilasta, kokeiltiin ketamiinin ja bupivakaiinin tehoa epiduraaltilaan annettuna. Vuoden kuluttua verrokkiryhmän ja

ketamiinia ja bupivakaiinia saaneen ryhmän välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa aavekivun tai tynkäkivun intensiteetissä, kipukohtausten frekvenssissä eikä insidenssissä. (Wilson 2008).

8.8 Paikallispuudutus jatkuvana infuusiona

Aavekivun kehittymisen ehkäisyssä on kokeiltu myös paikallispuudutusta, jossa amputoidun jalan katkaistuun hermoon asetetaan kanyyli, josta annostellaan jatkuvalla infuusiolla paikallispuudutetta. Useimmissa tutkimuksissa paikallispuudutteenä on käytetty bupivakaiinia ja sen tehosta aavekivun hoidossa on saatu vaihtelevia tuloksia. Tutkimukset aiheesta on toteutettu hyvin pienillä potilasmäärillä ja usein ilman kunnollista verrokkiryhmää.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 11 amputoitavaa potilasta, aloitettiin paikallinen bupivakaiinin annostelu jatkuvana infuusiona puoli tuntia ennen operaation loppua ja jatkettiin 72 tuntia leikkauksen jälkeen. Paikallinen bupivakaiinianalgesia vähensi selvästi muiden kipulääkkeiden tarvetta leikkauksen jälkeen. Kenelläkään 11 potilaasta ei ollut aavekipuja vuoden kuluttua leikkauksesta, vaikka kaikki olivat kärsineet kivuista ennen leikkausta viikoista kuukausiin (Fisher 1991). Toisessa prospektiivisessä tutkimuksessa paikallinen bupivakaiinianalgesia 72 tuntia leikkauksen jälkeen iskeemisten kuolioiden takia alaraaja-amputoiduilla potilailla oli tehokas leikkauksen jälkeisen akuutin kivun hoidossa, mutta ei ehkäissyt aavekivun eikä tynkäkivun kehittymistä (Pinzur 1996). Myöskään retrospektiivisessä tutkimuksessa paikallisella bupivakaiinianalgesialla ei saavutettu alhaisempaa aavekivun insidenssiä verrokkiryhmään verrattuna puoli vuotta amputaation jälkeen. Paikallinen bupivakaiinianalgesia ei myöskään vähentänyt leikkauksen jälkeisen systeemisen opioidilääkityksen tarvetta verrattuna verrokkiryhmään, joka sai vain systeemistä opioidilääkitystä (Elizaga 1994). Leikkauksen jälkeen tai loppuvaiheessa aloitettu paikallispuudutus ei näytä suojaavan aavekivun kehittymiseltä mahdollisesti siksi että keskushermoston herkistyminen on jo tapahtunut (Katz 1997).

8.9 Transkutaaninen hermostimulaatio TNS

TNS-hoitoa on käytetty neuropaattisen kivun hoidossa jo useita vuosikymmeniä, vaikka hyvät, kliiniset, satunnaistetut ja kontrolloidut tutkimukset hoidon tehosta puuttuvat. Useimmissa hyvissä satunnaistetuissa ja sokkoutetuissa tutkimuksissa TNS-hoito ei ole ollut lumehoitoa parempi (Kalso 2002). Kuitenkin ainakin osa aavekipupotilaista hyötyy TNS-hoidosta. Satunnaistetussa ja verrokkiryhmäkontrolloidussa tutkimuksessa aavekivun prevalenssi oli merkittävästi alhaisempi 4 kuukautta, mutta ei enää vuosi amputaation jälkeen TNS-hoitoa kahden viikon ajan leikkauksen jälkeen saaneilla kuin verrokkiryhmällä (Finsen 1988).

8.10 Kirurginen hoito

Aavekipua on yritetty hoitaa kirurgisesti jo vuosikymmenien ajan, mutta huonoin tuloksin ja siksi kirurgiset menetelmät ovat väistymässä muiden menetelmien tieltä. Tyngän kirurginen muokkaus tai neurektomia voivat olla tehokkaita keinoja, jos tyngässä on selvä patologinen muutos, joka saadaan korjattua (Bailey 1941). Hyvin parantuneissa tyngissä ei ole lähes koskaan indikaatiota kirurgiseen hoitoon (Nikolajsen 2001).

9 POHDINTA

Vaikka koirille ja kissoille tehdään runsaasti raaja-amputaatioita ympäri maailman ja ihmisillä tutkimusten mukaan aavekipu on yleistä ja heikentää huomattavasti elämänlaatua, ei ole olemassa tutkimuksia tai todisteita eläinten aavekivusta. On kuitenkin syytä olettaa, että eläimet kokevat aavekipua siinä missä ihmisetkin, koska niiden kipua välittävät järjestelmät ovat hyvin samanlaiset kuin ihmisillä. Ennen kunnollisia tutkimuksia eläinten aavekivusta voimme vain soveltaa tietoa ihmisten aavekivusta eläimiin.

Kivun voimakkuudella ennen amputaatiota näyttää olevan yhteys aavekivun kehittymiseen ihmisillä (Houghton 1994, Nikolajsen 1997). Koirilla ja kissoilla amputaatioon johtaneet syyt ovat useimmiten kivuliaita tiloja kuten trauma ja osteosarkooma, joten tämän perusteella myös koirilla ja kissoilla aavekipujen esiintyminen on todennäköistä. Ainut ero ihmisten ja eläinten aavekivussa voidaan olettaa olevan siinä, ettei eläimillä kipuun liity todennäköisesti psykologisia tekijöitä, mitkä taas voi kroonisesta kivusta kärsivillä ihmisillä olla merkittävä kipua ylläpitävä tekijä.

Ihmisillä on käytetty aavekivun tutkimiseen uusimpia magneettikuvausmenetelmiä kuten toiminnallista magneettikuvausta (fMRI), ja todettu reorganisaation määrän somatosensorisella aivokuorella korreloivan aavekivun voimakkuuden kanssa (Flor 1995). Toiminnallinen magneettikuvaus perustuu happipitoisuuksien muutoksiin aivoissa eri aivojen osien aktivoituessa. Suomessa toiminnallinen magneettikuvaus koirille ja kissoille ei ainakaan vielä ole mahdollista, vaikka tutkimusmenetelmä olisi varmasti hyvä myös tutkittaessa eläinten aavekipua.

Ihmisillä on tehty muutamia tutkimuksia amputoidun tyngän lämpötilan yhteydestä aavekipuun. Aavekivusta kärsivillä ihmisillä tyngän ja amputoimattoman raajan välisen lämpötilaeron on todettu olevan pienempi kuin kivuttomilla amputoiduilla. Lämpötila mitattiin tutkimuksessa ihon pinnalle kiinnitettyjen elektrodien avulla (Angrilli 2000). Tätä menetelmää voitaisiin käyttää myös tutkittaessa kissojen ja koirien aavekipua. Kuitenkin lämpötilan mittaustapahtumaan liittyvä mahdollinen eläimen

hermostuneisuuden, jännittyneisyyden tai pelon aktivoima sympaattinen hermosto aiheuttaa ääreisverenkierron laskua ja sen seurauksena myös tyngän lämpötilan laskua. Tutkimuksessa olisi hyvä seurata lisäksi ainakin eläinten sydänsykeä ja hengitysfrekvenssiä sekä lisäksi mahdollisesti muita sympaattisen hermoston aktiivisuudesta kertovia fysiologisia parametreja. Ihmistutkimuksissa yleisesti käytetyllä verenpaineen mittauksella sympaattisen hermoston aktiivisuuden selvittämiseksi ei eläimillä välttämättä saavuteta hyötyä mittauksesta aiheutuvan stressin vuoksi. Tutkimustilanteessa eläimet tulisi saada yhtä rauhallisiksi ja myös ympäristön lämpötilan tulisi olla mittaustilanteessa aina sama. Joka tapauksessa menetelmä on melko epäspesifinen osoittamaan aavekipua. Lisäksi ihmisilläkään aiheesta ei ole olemassa laajoja kunnollisia tutkimuksia, vaan tutkimuksissa potilasmäärät ovat pieniä.

Ihmisillä raaja-amputaation jälkeinen aavekipu on nykytiedon mukaan erittäin vaikeasti ehkäistävissä ja hoidettavissa. Vaikka pre-emptiivinen kivunhoito ehkäisisi lyhytaikaisesti amputaation jälkeen aavekivun kehittymistä, voivat perifeeriset mekanismit eli katkaistujen hermopäiden ektooppinen aktiivisuus hermistää keskushermostoa ja johtaa krooniseen aavekipuun (Katz 1997). Myös eläinten aavekipua voisi yrittää ehkäistä pre-emptiivisellä kivunhoidolla ja tehokkaalla kivunhoidolla muutamina amputaation jälkeisinä viikkoina. Näin voitaisiin mahdollisesti ehkäistä kroonisen aavekivun kehittyminen eläimillä, jolloin hoito voi olla vaikeampaa, kuten ihmisillä joilla krooniseen aavekipuun ei ole löydetty tehokkaita hoitokeinoja.

Tehtäessä päätöstä amputaatioleikkauksesta koiralle tai kissalle on aina otettava huomioon eläimen muut sairaudet sekä eläimen koko. Ison, raskasrakenteisen, nivelrikkoisen koiran raaja-amputaation seurauksena muuttuva kehon asento ja liikkuminen aiheuttaa todennäköisesti enemmän kiputiloja myös muualle kehoon kuin kevyellä pienellä kissalla. Jokaisen potilaan kohdalla tulee pohtia tarkkaan amputaation eettisyys ja kertoa omistajalle eläimen saattavan kärsiä aavekivusta tai muusta neuropaattisesta kivusta amputaation jälkeen, vaikka tätä ei olekaan eläimillä vielä todistettu.

10 KIRJALLISUUSLUETTELO

Anderson-Barnes VC, McAuliffe C, Swanberg KM, Tsao JW. Phantom limb pain – A phenomenon of proprioceptive memory? *Medical Hypotheses* 2009, 73: 555-558.

Angrilli A, Köster U. Psychophysiological stress responses in amputees with and without phantom limb pain. *Phys&Behavior* 2000, 68: 699-706.

Bailey AA, Moersch FP. Phantom limb. *Can Med Assoc J* 1941, 45: 37-42.

Bach S, Noreng MF, Tjélløden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988, 33: 297-301.

Behr J, Friedly J, Molton I, Morgenroth D, Jensen MP, Smith DG. Pain and pain-related interference in adults with lower-limb amputation: comparison of knee-disarticulation, transtibial, and transfemoral surgical sites. *J Rehabil Res Dev*. 2009, 46: 963-72.

Besse D, Lombard MC, Zajac JM, Roques BP, Besson JM. Pre- and postsynaptic distribution of μ , δ and κ opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Research* 1990, 521: 15-22.

Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, Grodd W, Taub E, Flor H. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 1997, 17: 5503-5508.

Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002, 27: 481-486.

Braga PC. Calcitonin and its antinociceptive activity: animal and human investigations 1975-1992. *Agents Actions* 1994, 41: 121-131.

Buvanendran A, Kroin JS. Early use of memantine for neuropathic pain. *Int Anest Res Soc* 2008, 107: 1093-4.

Chabal C, Jacobson L, Russell LC, Burchiel KJ. Pain response to perineuromal injection of normal saline, epinephrine, and lidocaine in humans. *Pain* 1992, 49: 9-12

Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature* 1987, 325: 151-3.

Davis KD, Kiss ZH, Luo L, Tasker RR, Lozano AM, Dostrovsky JO. Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 1998, 391:385-7.

DelleMijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1999, 80: 453-462.

Devor M, Govrin-Lippman R, Angelides K. Na⁺ channel immunolocalization in peripheral mammalian axons changes following nerve injury and neuroma formation. *J Neuroscience* 1993, 13: 1976-1992.

Dijkstra PU, Geertzen JHB, Stewart R, van der Schans CP. Phantom pain and risk factors: A multivariate analysis. *J Pain Symptom Management* 2002, 24: 578-585.

Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG, Campbell KM, Edwards WT, Jensen MP, Robinson LR. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil* 2000, 81: 1039-1044.

Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Björger S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Chronic phantom limb pain: The effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *International Anesth Res Soc* 2008, 106: 1265-1273.

Elizaga AM, Smith DG, Sharar SR, Edwards T, Hansen ST. Continuous regional analgesia by intraneural block: Effect on postoperative opioid requirements and phantom limb pain following amputation. *J Rehab Res Devt* 1994, 31: 179-187.

Endicott M. Principles of treatment for osteosarcoma. *Clin Tech Small Animal Prac* 2003, 18: 110-114.

Farese JP, Kirpensteijn J, Kik M, Bacon NJ, Waltman SS, Seguin B, Kent M, Liptak J, Straw R, Chang MN, Jiang Y, Withrow SJ. Biologic behavior and clinical outcome of 25 dogs with canine appendicular chondrosarcoma treated by amputation: a Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study. *Vet Surg.* 2009, 38: 914-9.

Finsen V, Persen L, Løvlien M, Veslegård EK, Simensen M, Gåsvann AK, Benum P. *J Bone Joint Surg [Br]* 1988, 70-B:109-112.

Fisher A, Meller Y. Continuous postoperative regional analgesia by nerve sheath block for amputation surgery – a pilot study. *Anesth Analg* 1991, 72:300-303.

Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995, 375: 482-484.

Flor H, Elbert T, Mühlnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 1998, 119: 205-212.

Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nature reviews* 2006, 7: 873-881.

Fossum TW, Hedlund CS, Johnson AL, Schulz KS, Seim HB, Willard MD, Bahr A, Carroll GL. *Small animal surgery* 2007, 3. painos. Mosby Elsevier.

Galer BS, Coyle N, Pasternak GW, Portenoy RK. Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain* 1992, 49: 87-91.

Grüsser SM, Winter C, Mühlnickel W, Denke C, Karl A, Villringer K, Flor H. The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience* 2001, 102: 263-272.

Hackworth RJ, Tokarz KA, Fowler IM, Wallace SC, Stedje-Larsen ET. Profound pain reduction after induction of memantine treatment in two patients with severe phantom limb pain. *Anesth Analg*. 2008, 4: 1377-9.

Hanley MA, Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Edwards WT, Robinson LR. Preamputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain* 2007, 8: 102-109.

Hanley MA, Ehde DM, Jensen M, Czerniecki J, Smith DG, Robinson LR. Chronic Pain Associated with Upper-Limb Loss. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009, 88: 742-51.

Halbert J, Crotty M, Cameron ID. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: A systematic review. *Clin J Pain* 2002, 18:84-92.

Hill A, Niven CA, Knussen C. Pain memories in phantom limbs: a case study. *Pain* 1996, 66: 381-384.

Houghton AD, Nicholls G, Houghton AL, Saadah E, McColl L. Phantom pain: natural history and association with rehabilitation. *Ann R Coll Surg Engl* 1994, 76: 22-25.

Jaeger H, Maier C. Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *Pain* 1992, 48: 21-27.

Jahangiri M, Bradley JWP, Jayatunga AP, Dark CH. Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 1994, 76: 324-326.

Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain* 1983, 17: 243-56.

Kajander KC, Wakisaka S, Bennett GJ. Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett*. 1992, 27: 225-8.

Kalso E. Kipu. *Duodecim* 2002, 2. painos.

Katz J. Prevention of phantom limb pain by regional anaesthesia. *Lancet* 1997, 349: 519-520.

Katz J. Phantom limb pain. *Lancet* 1997, 350:1338-1339.

Keil G. So-called initial description of phantom pain by Ambroise Paré. "Chose digne d'admiration et quasi incroyable": the "douleur ès parties mortes et amputées". *Fortschr Med*. 1990, 108: 62-6.

Knecht S, Henningsen H, Elbert T, Flor H, Höhling C, Pantev C, Taub E. Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain* 1996, 119: 1213-1219.

Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Elzinga A, van der Schans CP. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 2000, 87: 33-41.

Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, Skipka G, Zenz M, Tegenthoff M. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003, 103: 277-83.

Manchikanti L, Singh V. Managing phantom pain. *Pain Physician* 2004, 7: 365-375.

Melzack R. Phantom limb pain: implications for treatment of pathologic pain. *Anesthesiology* 1971, 35: 409-419.

Melzack R, Wall PD. The challenge of pain. Basic books 1983.

Melzack R,Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci* 2001, 933: 157-174.

Montoya P, Larbig W, Grulke N, Flor H, Taub E, Birbaumer N. The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. *Pain* 1997, 72: 87-93.

Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Töpfner S, Lutzenberger W, Grodd W, Flor H, Birbaumer N. The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *European Journal of Neuroscience* 1998, 10: 1095-1102.

Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996, 67: 69-77.

Nikolajsen L, Ilkjær S, Krøner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997, 72: 393-405.

Nikolajsen L, Ilkjær S, Christensen JH, Krøner K, Jensen TS. Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 1997, 350:1353-1357.

Nikolajsen L, Ilkjær S, Jensen TS. Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. *European Journal of Pain* 2000, 4: 327-334.

Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AGD, Jensen TS. Memantine (a N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or

surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg* 2000, 91:960-966.

Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth*, 2001, 87:107-116.

Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology* 2006, 105:1008-1015.

Nyström B, Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transacted nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett*. 1981, 2:211-216.

O'Hagan BJ. Neuropathic pain in a cat post-amputation. *Australian Veterinary Journal* 2006, 84: 83-86.

Pinzur MS, Garla PGN, Pluth T, Vrbos L. Continuous postoperative infusion of a regional anesthetic after an amputation of the lower extremity. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 1996, 78: 1501-5.

Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 1991, 252: 1857-1860.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, McNamara JO, White LE. *Neuroscience*, fourth edition, 2008, chapter 10: 231-251.

Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limbs. *Brain* 1998, 121: 1603-1630.

Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, Campbell KM, Smith KM, Jensen MP. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004, 85: 1-6.

Saadah ES, Melzack R. Phantom limb experiences in congenital limb-deficient adults. *Cortex* 1994, 30: 479-485.

Salter MW. Cellular signalling pathways of spinal pain neuroplasticity as targets for analgesic development. *Curr Top Med Chem*. 2005, 5 :557-67.

Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, Birbaumer N. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain* 2007, 11: 299-308.

Sherman RA, Sherman CJ. Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among American veterans. Results of trial survey. *Am J Phys Med* 1983, 62: 227-38.

Soinila S, Kaste M, Launes J, Somer H. *Neurologia* 2001, 1. painos, Duodecim.

Wagner AE, Walton JA, Hellyer PW, Gaynor JS, Mama KR. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 221: 72-75.

Waltman SS, Seguin B, Cooper BJ, Kent M. Clinical outcome of non-nasal chondrosarcoma in dogs: thirty-one cases (1986-2003). *Vet Surg*. 2007, 36: 266-71.

Weiss SA, Lindell B. Phantom limb pain and etiology of amputation in unilateral lower extremity amputees. *J Pain Symptom Management* 1996, 11:3-17.

Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA. A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain* 2008, 135: 108-118.

Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992, 2: 75-8.

Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999, 353: 1959-1964.

Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. *Life Sciences* 2004, 74: 2605-2610.